

Hans Plieninger, Heinz Sirowej und Dietmar Rau

Über die Alkylierung von Indoxyl-carbonsäure-(2)-estern und über die Claisen-Umlagerung der Allyloxyindole

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 11. März 1971)

Die Umsetzung von Indoxyl-carbonsäure-(2)-äthylester (**1**) mit 1,1-Dimethyl-allylchlorid (**3**) führt zu 3-Oxo-2-[3,3-dimethyl-allyl]-2-äthoxycarbonyl-indolin (**4**) und 3-Oxo-2-[1,1-dimethyl-allyl]-2-äthoxycarbonyl-indolin (**6**). Bei der entsprechenden Umsetzung mit 5,7-Dibrom-indoxyl-carbonsäure-(2)-ester erfolgt neben *C*-Alkylierung auch *O*-Alkylierung zu 5,7-Dibrom-3-[3,3-dimethyl-allyloxy]-2-methoxycarbonyl-indol (**8**), das sich thermisch in das *C*-Alkylderivat **7** umlagern läßt. Alkyltosylate reagieren mit **1** zu den *O*-alkylierten Produkten **9–11**. Allyltosylat ergibt mit **1** in der Hauptsache 3-Allyloxy-indol-carbonsäure-(2)-ester **12**, der sich beim Erhitzen in die *C*-Allylverbindung **13** umlagert.

Alkylation of Indoxyl-2-carboxylates and Claisen Rearrangement of Allyloxyindoles

2-(Ethoxycarbonyl)indoxyl (**1**) reacts with 1,1-dimethylallylchloride (**3**) to give 3-oxo-2-(3,3-dimethylallyl)-2-(ethoxycarbonyl)indoline (**4**) and 3-oxo-2-(1,1-dimethylallyl)-2-(ethoxycarbonyl)indoline (**6**). The corresponding reaction with 5,7-dibromo-2-(methoxycarbonyl)indoxyl (**2**) yields 5,7-dibromo-3-(3,3-dimethylallyloxy)-2-(methoxycarbonyl)indole (**8**) in addition to the *C*-alkylated products. A Claisen-type rearrangement of this allylether **8** leads to formation of the *C*-alkylated compound **7**. — Alkyltosylates react with **1** to yield the *O*-alkylated products **9–11**. The reaction of allyltosylate with **1** gives mainly 3-(allyloxy)-2-(ethoxycarbonyl)indole (**12**), which rearranges on heating to the *C*-allyl derivative **13**.

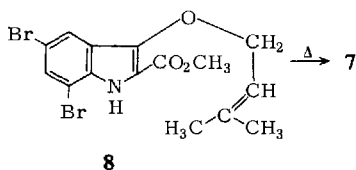
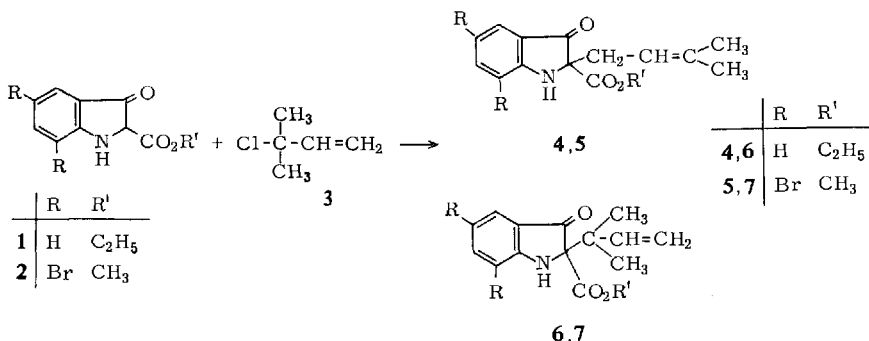
Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese des Echinulins bemühten wir uns um Darstellungsmöglichkeiten von Indolderivaten mit einer 1,1-Dimethyl-allyl-Seitenkette in 2-Stellung. Eine Möglichkeit sollte die Umlagerung eines Indolylallyl-äthers vom Typ **8** in das *C*-Allylderivat **7** eröffnen. Früher¹⁾ hatten wir vergeblich versucht, solche Allyläther darzustellen. Houghton und Saxton²⁾ haben inzwischen in geringer Ausbeute einen Indolylallyläther dargestellt, aber nichts über seine Umlagerung berichtet.

Wir fanden, daß man bei der Umsetzung von 2-Äthoxycarbonyl-indoxyl(**1**) mit 1,1-Dimethyl-allylchlorid (**3**) in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat neben der schon bekannten Verbindung **4** in etwa gleicher Menge 3-Oxo-2-[1,1-dimethyl-allyl]-2-äthoxycarbonyl-indolin (**6**) erhält. Die Verbindungen wurden säulenchromatographisch getrennt und durch Analyse und NMR-Spektren identifiziert. Damit war die

¹⁾ H. Plieninger und H. Herzog, Mh. Chem. **98**, 807 (1967).

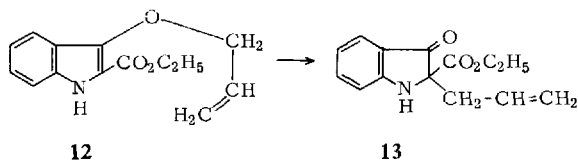
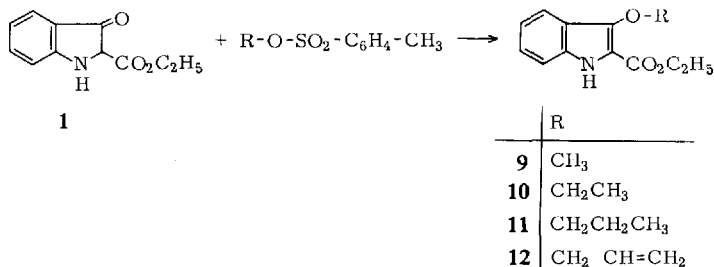
²⁾ E. Houghton und J. E. Saxton, J. chem. Soc. [London] **1969**, 595.

schon früher¹⁾ in Spuren erhaltene Verbindung **6** besser zugänglich geworden. Die Umwandlung von **6** in 2-[1.1-Dimethyl-allyl]-indol ist in der nachstehenden Mitteilung beschrieben³⁾.



Bei der Umsetzung von 5.7-Dibrom-2-methoxycarbonyl-indoxyl (**2**) mit **3** erhielten wir außer den beiden C-alkylierten Oxo-indolinderivaten **5** und **7** den gesuchten Allyl-äther **8**, der sich unter Inversion der Allylseitenkette tatsächlich in **7** umlagern ließ.

Wir untersuchten nun, ob es durch Wahl anderer Alkylierungsmittel und durch Veränderung des Lösungsmittels möglich ist, reine O-Alkylierung zu erreichen. Nach



³⁾ H. Plieninger und H. Sirowej, Chem. Ber. **104**, 1869 (1971), nachstehend.

⁴⁾ G. Brieger und W. Pelletier, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3555.

⁵⁾ H. E. Zaugg, J. org. Chemistry **26**, 644 (1961).

⁶⁾ N. Kornblum, R. Seltzer und P. Haberfeld, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1148 (1963).

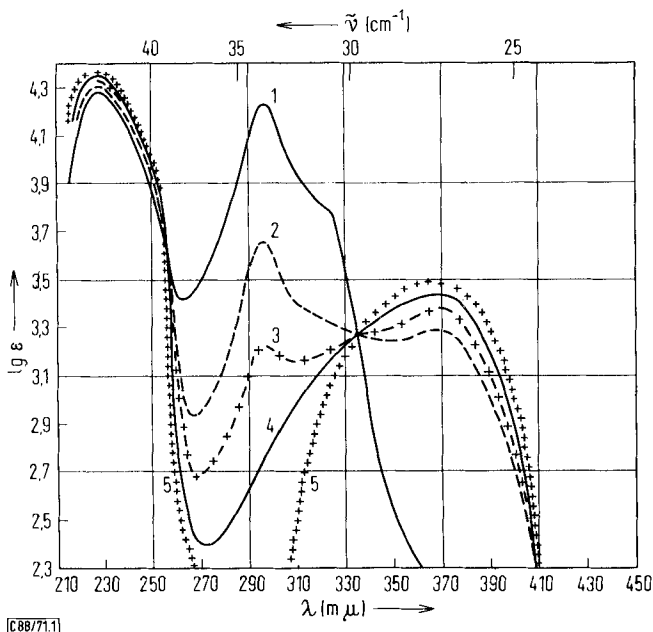
⁷⁾ H. E. Zaugg, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2903 (1960).

⁸⁾ H. E. Zaugg, J. Amer. chem. Soc. **83**, 837 (1961).

Literaturangaben ⁴⁻⁸⁾ sollte der Übergang von den Allylhalogeniden zu den Tosylaten und die Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel eine *O*-Alkylierung begünstigen.

Die Alkylierung von **1** mit Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Allyltosylat liefert tatsächlich die Indolyläther **9-12**; nur im letzteren Fall wird außerdem noch *C*-Alkylierung beobachtet.

Die Umlagerung von 3-Allyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (**12**) in das isomere 3-Oxo-2-allyl-2-äthoxycarbonyl-indolin (**13**) ist spektroskopisch im UV-Bereich leicht zu verfolgen, da **12** ein starkes Absorptionsmaximum bei 297 nm besitzt, während **13** gerade an dieser Stelle ein Minimum der Absorption hat. Die Abbild. 1 zeigt die Spektren von **12** (Kurve 1) und **13** (Kurve 5). Die Kurven 2, 3 und 4 wurden 330, 600 und 900 Minuten nach Erhitzen in Cyclohexan auf 80° aufgenommen.



[C88/71.1]

Abbild. 1. Umlagerung von 3-Allyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (**12**) in 3-Oxo-2-allyl-2-äthoxycarbonyl-indolin (**13**). Kurve 1: reines **12**, Kurve 5: reines **13**. Kurven 2, 3 und 4 nach 330, 600 und 900 Minuten Erhitzen von **12** in Cyclohexan

Die Umlagerungsgeschwindigkeit wurde bei fünf Temperaturen zwischen 60 und 100° aufgrund der Extinktionswerte gemessen. In der Abbild. 2 und den daraus berechneten Werten (Tabelle) sind die Resultate der Messungen wiedergegeben.

Die Aktivierungsenergie und die Aktivierungsentropie sind in guter Übereinstimmung mit denen der thermischen Umlagerung von Phenylallyläthern (Claisen-Umlagerung), deren kinetische Werte *Kincaid* und *Tarbell*⁹⁾ sowie *Goehring* und *Jacobson*¹⁰⁾ ermittelten. Die thermische Umlagerung von 3-Allyloxy-indolen in 2-Allyl-

⁹⁾ J. F. Kincaid und D. D. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3085 (1939).

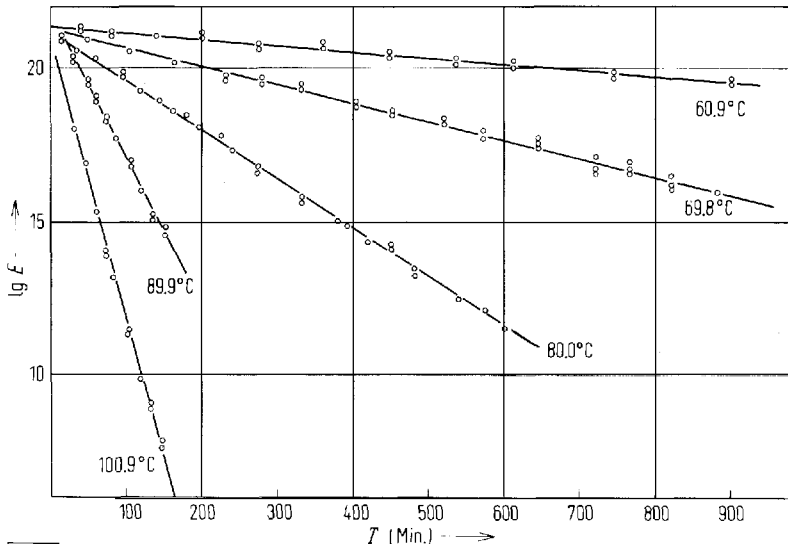
¹⁰⁾ H. L. Goehring und R. Jacobson, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3277 (1958).

indolinone verläuft daher ebenso wie die Claisen-Umlagerung über einen cyclischen Übergangszustand in einer intramolekularen Reaktion. Daß die hieraus zu fordernde Inversion der Allylseitenkette erfolgt, beweist die thermische Umlagerung von **8** zu **7**.

Kinetische Daten für die Umwandlung **12** → **13**

| T (°C) | k (sec ⁻¹) | ΔH^\ddagger (kcal/Mol) | ΔG^\ddagger (kcal/Mol) | ΔS (cal/Mol · Grad) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 60.9 | 7.97×10^{-6} | 22.95 | 27.4 | -13.44 |
| ±0.15 | ±0.2 10^{-6} | ±1.26 | | ±0.8 |
| 69.8 | $2.25 \cdot 10^{-5}$ | 22.93 | 27.5 | -13.2 |
| ±0.15 | ±0.045 10^{-5} | ±1.26 | | ±0.8 |
| 80.0 | $6.23 \cdot 10^{-5}$ | 22.91 | 27.6 | -13.2 |
| ±0.15 | ±0.11 10^{-5} | ±1.26 | | ±0.8 |
| 89.9 | $1.70 \cdot 10^{-4}$ | 22.89 | 27.6 | -13.1 |
| ±0.15 | ±0.04 10^{-4} | ±1.25 | | ±0.8 |
| 100.9 | $3.41 \cdot 10^{-4}$ | 22.87 | 28.0 | -13.7 |
| ±0.15 | ±0.10 10^{-4} | ±1.25 | | ±0.8 |

$$E_A = 23.6 \pm 1.3 \text{ (kcal/Mol)}$$



Abbild. 2. Umwandlung **12** → **13** beim Erhitzen in Cyclohexan
(lg k von **12** bei λ_{max} 297 nm)

Die Umlagerung kann jedoch auch in saurem Medium ablaufen. 3-Allyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (**12**) lagert sich schon beim Stehenlassen mit Kieselgel oder momentan mit AlCl_3 in **13** um. Daß es sich hierbei um keine reine sigmatrope Umlagerung handelt, erkennt man beim 3.3-Dimethyl-allyläther **8**, der mit AlCl_3 außer dem Produkt **7** mit invertierter Seitenkette auch die 3.3-Dimethyl-allylverbindung **5** liefert.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat die Arbeit durch Sach- und Personalmittel wesentlich gefördert. Der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik schulden wir Dank für Zuwendung an Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

3-Oxo-2-[3.3-dimethyl-allyl]-2-äthoxycarbonyl-indolin (**4**) und 3-Oxo-2-[1.1-dimethyl-allyl]-2-äthoxycarbonyl-indolin (**6**): Man kocht 2.05 g (10 mMol) 2-Äthoxycarbonyl-indoxyl (**1**) mit 1.15 g (11 mMol) 1.1-Dimethyl-allylchlorid (**3**) und 1.4 g Kaliumcarbonat 6 Std. in 30 ccm Aceton unter Rühren und Rückfluß, filtriert, wäscht den anorganischen Rückstand mit Aceton und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Das zurückbleibende rötliche Öl wird in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge von nicht umgesetztem Indoxylester befreit. Man wäscht mit Wasser und trocknet die Ätherlösung mit Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 1.85 g (68%) eines gelben Öls zurück, das an einer Säule mit 250 g Kieselgel (Merck) mittels Petroläther/Äther (1:1) getrennt wird. Zuerst kommt 0.95 g (34%) **4** als gelbes Öl, dann 0.63 g (23%) **6** (Schmp. 86–87°).

$C_{16}H_{19}NO_3$ (273.3) Ber. C 70.31 H 7.01 N 5.12

4 Gef. C 70.11 H 7.02 N 5.11

6 Gef. C 70.22 H 7.16 N 5.24

UV (CH₃OH): 230 nm.

NMR (CCl₄): **4**: τ 2.5–3.2 (4H, m, ArH); 4.6 (1H, s, NH), 4.9–5.2 (1H, t, $-\text{CH}=\text{C}$), 5.8–6.2 (2H, q, CO_2CH_2-), 7.0–7.5 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 8.4 (6H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 8.7 (3H, t, $\text{CO}_2\text{C}-\text{CH}_3$). – **6**: τ 2.5–3.3 (4H, m, ArH), 3.6–4.1 (1H, q, $-\text{CH}=\text{C}$), 4.7 (1H, s, NH), 4.9–5.2 (2H, m, $-\text{C}=\text{CH}_2$), 5.7–6.1 (2H, q, CO_2CH_2-), 8.6–8.9 (9H, m, 3 CH₃).

5.7-Dibrom-2-methoxycarbonyl-indoxyl (**2**): In eine Natriummethylat-Lösung aus 2.3 g Na und 70 ccm Methanol werden 38.1 g (0.1 Mol) 4.6-Dibrom-phenylglycin-N-carbonsäure eingetragen. Nach 1stdg. Rühren bei 70° wird das überschüssige Methanol i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Natriumsalz mit 6proz. Essigsäure angesäuert. Der ausgefallene Ester **2** wird abgesaugt und aus Äthanol/Wasser oder Eisessig umkristallisiert. Ausb. 24 g (68.5%), Schmp. 195–197°.

$C_{10}H_7Br_2NO_3$ (349.3) Ber. C 34.40 H 2.00 Br 45.80 N 4.02

Gef. C 34.68 H 2.27 Br 45.72 N 3.74

5.7-Dibrom-3-oxo-2-[3.3-dimethyl-allyl]-2-methoxycarbonyl-indolin (**5**), 5.7-Dibrom-3-oxo-2-[1.1-dimethyl-allyl]-2-methoxycarbonyl-indolin (**7**) und 5.7-Dibrom-3-[3.3-dimethyl-allyloxy]-2-methoxycarbonyl-indol (**8**): Man erhitzt 3.5 g (10 mMol) **2** mit 1.5 g (15 mMol) **3** und 2.8 g Kaliumcarbonat 8 Std. in 80 ccm Aceton unter Rückfluß, filtriert vom anorganischen Material, wäscht mit Aceton nach und verdampft i. Vak. Die Lösung des zurückbleibenden Öls in Äther wird mit kalter verd. Natronlauge geschüttelt, um Ausgangsmaterial zu entfernen. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Verdampfen des Äthers bleiben 3.4 g (81%) eines Produktes zurück, das auf der Kieselgel-DC-Platte mit Petroläther/Äther (3:1) drei Flecke mit den R_F -Werten 0.62, 0.46 und 0.43 gibt. Bei der präparativen Trennung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petroläther/Äther (3:1) lassen sich die drei Verbindungen rein isolieren.

5: Gelbe Kristalle, Schmp. 141–142°, Ausb. 1.2 g (28%).

7: Gelbe Kristalle, Schmp. 78–79°, Ausb. 1.3 g (31%).

8: Farblose Kristalle, Schmp. 109°, Ausb. 0.90 g (22%).

$C_{15}H_{15}Br_2NO_3$ (417.0) Ber. C 43.22 H 3.60 Br 38.40 N 3.36

5 Gef. C 43.38 H 3.75 Br 38.69 N 3.22

7 Gef. C 43.53 H 3.85 Br 38.05 N 3.21

8 Gef. C 43.34 H 3.57 Br 38.84 N 3.19

NMR (CCl₄): **5**: τ 2.2–2.4 (2H, m, ArH), 4.6–5.3 (2H, m, NH, –CH=C), 6.2 (3H, s, CO₂CH₃), 7.1–7.6 (2H, m, –C–CH₂–), 8.3 (6H, d, –C=C(CH₃)₂). – **7**: τ 2.2–2.5, (2H, m, ArH), 3.6–4.1 (1H, q, –CH=C), 4.7 (1H, s, NH), 4.8–5.2 (2H, m, –C=CH₂), 6.2 (3H, s, CO₂CH₃), 8.7–8.9 (6H, d, –C(CH₃)₂). – **8**: τ 1.2 (1H, s, NH), 2.1–2.3 (2H, m, ArH), 4.3 (1H, m, –CH=C), 5.2 (2H, d, O–CH₂–), 5.9 (3H, s, CO₂CH₃), 8.1 (6H, d, C=C(CH₃)₂).

Die Umlagerung von **8** in **7** erfolgt in siedendem Cyclohexan innerhalb von 24 Stdn. vollständig. Bei Zugabe von AlCl₃ zu **8** in CCl₄ lassen sich **5** und **7** in etwa gleicher Menge nachweisen.

Alkylierung von 2-Äthoxycarbonyl-indoxyl (1) mit Tosylaten: Man erwärmt 2.05 (10 mMol) **1** mit 15 mMol des Tosylats und 2.8 g Kaliumcarbonat in 20 ccm trockenem Dimethylformamid unter Rühren auf 40–50°. Nach etwa 30 Min. gießt man in viel Wasser und extrahiert dreimal mit je 20 ccm Äther. Man schüttelt die Ätherlösung zur Entfernung von Ausgangsmaterial mit kalter verd. Natronlauge, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Der Verlauf der Reaktion läßt sich gut im DC verfolgen (Kieselgelplatten, Petroläther/Äther 3 : 1). Die nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Substanz wird aus wenig Ligroin umkristallisiert:

3-Methoxy-2-äthoxycarbonyl-indol (9): Schmp. 91–92°, Ausb. 1.7 g (77%).

3-Äthoxy-2-äthoxycarbonyl-indol (10): Schmp. 95–96°, Ausb. 1.6 g (68%).

3-Propyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (11): Schmp. 93°, Ausb. 1.7 g (74%).

3-Allyloxy-2-äthoxycarbonyl-indol (12): Die Allylierung wird zuerst unter Eiskühlung, danach bei 20° durchgeführt. Da sich hierbei stets auch 3-Oxo-2-allyl-2-äthoxycarbonyl-indolin (**13**) bildet, ist es nötig, die Reaktion im DC zu kontrollieren, um die Reaktion im günstigsten Moment zu unterbrechen (Kieselgel, Petroläther/Äther 3 : 1). Man arbeitet nach 3–4 Stdn. in der oben beschriebenen Weise auf und erhält (aus Petroläther 60–70°) farblose Nadeln vom Schmp. 82–83°, Ausb. 1.3 g (53%).

C₁₄H₁₅NO₃ (245.3) Ber. C 68.56 H 6.16 N 5.71 Gef. C 68.77 H 6.24 N 5.80

Aus der Mutterlauge von **12** läßt sich durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (nach Brockmann) **13** isolieren.

Der Allyläther **12** lagert sich innerhalb von 12 Stdn. an Kieselgel oder innerhalb weniger Min. in CCl₄ mit AlCl₃ zu **13** um.

Messung der thermischen Umlagerung von 12 zu 3-Oxo-2-allyl-2-äthoxycarbonyl-indolin (13): Die Umlagerungen wurden im Ultrathermostaten HT 13-298 der Fa. Colora in abgeschmolzenen Ampullen ausgeführt, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß beim Einschmelzen möglichst wenig Cyclohexan verdampft (langer Hals, eingefrorene Lösung). Um eine weitere Umlagerung nach dem Erwärmen zu verhindern, wurden die Ampullen nach der Reaktion sofort wieder eingefroren und erst unmittelbar vor der UV-Messung aufgetaut. Die Messungen erfolgten bei 297 nm mit einem Leitz-Unicam-Gerät SP 800. In einem Diagramm wurden die Logarithmen der gemessenen Extinktionen gegen die Zeit aufgetragen und eine Ausgleichsgerade gezogen. Nur wenige Meßpunkte lagen weit außerhalb der Ausgleichsgeraden. Diese Meßpunkte wurden nicht berücksichtigt.